ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота встречаемости у новорожденных признаков задержки внутриутробного роста колеблется от 6,5% в развитых странах Европы до 31,1% в Центральной Азии. В России частота встречаемости синдрома задержки роста плода (СЗРП) составляет от 2,4 до 17,0% (16).

СЗРП - имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности (56; 97; 112), а репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с СЗРП причиняют значительный социальный и экономический ущерб (Рыбкина Н.Л., 2000). Кроме того, в структуре перинатальных потерь около 20% составляют нераспознанные случаи СЗРП (71).

СЗРП — нередко встречается у недоношенных детей: у 23% детей с очень низкой массой тела и у 38% - с экстремально низкой массой тела (29). У недоношенных с СЗРП в раннем неонатальном периоде часто встречаются респираторный дистресс-синдром, сепсис, бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковые кровоизлияния (29; 74; 112). В дальнейшем у 60% детей отмечается отставание в физическом развитии, его дисгармоничность — в 80%, задержка темпов психомоторного развития в 42%. Стойкие тяжелые поражения ЦНС, такие как детский церебральный паралич, прогрессирующая гидроцефалия, олигофрения отмечаются у 12% детей (11; 62).

Одним из важнейших параметров, определяющих степень нарушений функции ЦНС и паренхиматозных органов, является степень тяжести СЗРП (62; 66; 86; 112). Есть доказательства отсроченного риска развития сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с малой массой тела при рождении (11). Таким образом, длительное воздействие неблагоприятных факторов создает в конечном итоге суммарное нарушение общего развития

и изменение качества всей последующей жизни.

Большинство исследователей связывают СЗРП с плацентарной недостаточностью, частота которой при экстрагенитальной патологии матери достигает 80-90% (7). К наиболее значимым факторам риска развития СЗРП относят артериальную гипертензию матери, системные заболевания соединительной ткани, пороки сердца с нарушением кровообращения, острые инфекционные заболевания при беременности (66). Все перечисленные заболевания у беременных почти всегда сопровождаются возникновением гиперкоагуляции, а в ряде случаев - и тромбофилией. Кроме того, в настоящее время диагностируются случаи врожденной и приобретенной тромбофилии без тяжелой экстрагенитальной патологии. В литературе появились сведения о связи тромбофилии с развитием СЗРП (192, 144, 155, 128, 184). Авторы считают, что СЗРП значительно чаще развивается у беременных имеющих генетическую патологию системы гемостаза (Лейденовскую мутацию, мутации в гене протромбина, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, мутации гена антитромбина Ш, других антикоагулянтов, компонентов фибринолитического звена гемостаза) и/или антифосфолипидный синдром. Одним из вариантов приобретенной тромбофилии является гипергомоцистеинемия, которая может быть и врожденной. Вместе с тем, есть мнение, что различные тромбофилии не приводят к увеличению частоты СЗРП (139).

Таким образом, до настоящего времени значение тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода изучено недостаточно, не выработана единая позиция в отношении значимости определения показателей коагулофаммы при беременности. Нунены новые проспективные исследования матерей и новорожденных с СЗРП.

На основании вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось: изучить частоту встречаемости тромбофилии среди беременных с синдромом задержки роста плода и причины ее возникновения для выработки оптимальной тактики ведения беременности и родов для матери и плода.

Для выполнения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести исследование показателей г емостаза у беременных с СЗРП.
2. Обследовать пациенток с СЗРП на наличие антител к фосфолипидам.
3. Обследовать пациенток с СЗРП на наличие генетических дефектов гемостаза.
4. Определить уровень гомоцистеина в плазме крови у здоровых беременных и беременных с СЗРП.

Научная новизна. На основании проведенного исследования установлена частота встречаемости тромбофилии у беременных с СЗРП, ее структура, особенности течения беременности, родов и послеродового периода у данного контингента больных, даны теоретические предпосылки коррекции нарушений.

Практическая значимость. Проведенное исследование определило значение тромбофилии в патогенезе задержки роста плода, что позволило обосновать коррегирующуто терапию для улучшения функционального состояния плода. Своевременное назначение комплексной терапия при СЗРП, включающей коррекцию тромбофилии, позволит снизить перинатальную и детскую заболеваемость и смертность. Выявление тромбофилии при беременности позволит в дальнейшем у этих пациенток проводить профилактику акушерских осложнений при последующих беременностях, а также профилактику таких серьезных заболеваний как инфаркты и инсульты различной локализации, венозные тромбозы и тромбоэмболии.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в работу родильного отделения городской больницы №8 г. Москвы и городского родильного дома №10 г. Москвы, а также используются для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов и слушателей ФПК и ФУВ на базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 1 - в центральной печати.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 10 рисунков, 13 таблиц. Список литературы включает в себя 208 источников, из них - 72 на русском и 138 - на иностранных языках.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Всем беременным с синдромом задержки роста плода необходимо обследовать состояние системы гемостаза, так как в большинстве случаев у них имеется врожденная или приобретенная тромбофилия. Наиболее частыми причинами тромбофилии являются гипергомоцистеинемия, циркуляция антител к фосфолипидам, генетические аномалии гемостаза.
2. При выявлении патологии гемостаза у беременных с синдромом задержки роста плода, в состав проводимой комплексной терапии необходимо включать, подбирая индивидуально, в зависимости от характера тромбофилии: дезагреганты, антикоагулянты, свежезамороженную плазму, витамины группы В, фолиевую кислоту, под контролем гемостазиограммы и уровня гомоцистеина в плазме крови.
3. Корригирующая гемостаз терапия должна быть продолжена при родоразрешении беременных с синдромом задержки роста плода, что улучшает перинатальные исходы, а также и в послеродовом периоде, во избежание венозных тромбоэмболических осложнений у матери, риск развития которых у этих пациенток достаточно высок.

Глава 1. Роль тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода

(Обзор литературы)

Под синдромом задержки роста плода понимают несоответствие (а именно отставание) массы плода среднестатистической массе для данного срока беременности. В зарубежной литературе используют также термины “small for gestational age”, “intrauterine growth retardation”. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) различают следующие расстройства, связанные с замедленным ростом и недостаточностью питания:

Р05.0 Маловесный для гестационного возраста плод.

Р05.1. Малый размер плода для гестационного возраста.

Р05.2.Недостаточность питания плода без упоминания о маловесности или малом размере для гестационного возраста.

Во многих клиниках различают также симметричную и асимметричную формы синдрома задержки роста плода. Симметричная форма СЗРП связана, как правило, с наследственной патологией (в том числе, хромосомными аберрациями) или персистирующими инфекционными заболеваниями матери (энтеровирусная, герпетическая, цитомегаловирусная инфекции) (53).

Так, установлено, что продукция противовоспалительных цитокинов, запуская выброс эндотелиоцитами простациклина, тромбомодулина, протеина С, приводит к нарушениям коагуляционного гомеостаза в маточно-плацентарном бассейне, нарушению иммунных, гормональных и метаболических взаимоотношений матери и плода.

Ведущим патогенетическим фактором асимметричной задержки роста плода, которая составляет почти 90% случаев СЗРП, является плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения с развитием хронической гипоксии плода и метаболических нарушений (62).

Таким образом, большую роль в нарушении роста плода играет патология свертывающей системы крови, приводящая к тромбированию сосудов плаценты и снижению ее функции как органа, осуществляющего питание плода. Состояние системы гемостаза, приводящее к образованию тромбоза, многие авторы называют тромбофилией, которая может быть врожденной или приобретённой. В настоящее время большинство исследователей выделяют следующие тромбофилии: генетическую, вследствие антифосфолипидного синдрома и гипергомоцистеинемии.

1. Генетические факторы тромбофилии.

Термин «тромбофилия» клиницисты часто используют применительно к больным, имеющим некоторые особенности возникновения тромбозов и, возможно, наследственное происхождение: ранний возраст начала заболевания, частые рецидивы, выраженный семейный характер заболевания, резистентность к стандартной терапии, необычную локализацию поражений (например - нижняя полая вена, мезентериальные, церебральные вены) [155].

Аномалии в свёртывающей системе крови, приводящие к возникновению тромбозов, могут быть обусловлены недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов, а также избыточным уровнем прокоагулянтных факторов. В настоящее время получены убедительные доказательства, что некоторые генетические аномалии в системе гемостаза могут явиться причиной тромбоза. Так, например, установлено, что генетически обусловленными могут быть недостаточность антитромбина-Ш (АТ-Ш), протеинов С и S, резистентность к активированному протеину С (АРС-резистентность), мутация в позиции G20210A гена протромбина, а также и дисфибриногенемии, гипергомоцистеинемия, дефект тромбомодулина

[55, 79, 176, 209].

Заслуживает внимание тот факт, что нарушения в звене ингибиторов коагуляции обычно приводят к тромбозу вен. Имеются также сообщения о случаях развития у носителей таких мутаций артериального тромбоза, но патогенетическую роль дефицита ингибиторов коагуляции в этих наблюдениях ещё предстоит установить [4,6, 28, 39,41,55].

Клинические проявления описываемых аномалий в основном одинаковы. Спонтанное возникновение тромбозов (приблизительно в 50% случаев) более характерно для пациентов, имеющих недостаточность АТ-Ш, протеинов С и Б, чем при наличии резистентности к активированному протеину С, которая в большинстве случаев обусловлена генетической мутацией в факторе V, носящей название Лейденовской мутации [151].

Установлено также, что не всегда генетическая аномалия проявляется фенотипически, её значение состоит в том, что она снижает способность организма к адекватной реакции на различное воздействие и её присутствие увеличивает риск тромбоза, особенно при наличии других генетических дефектов системы гемостаза или таких классических клинических факторов риска развития тромбоза, как беременность, роды, послеродовой период, хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, приём гормональных контрацептивов, травмы, воспалительный процесс [41,55,202].

1.1.1. Тромбофилии, вызванные резистентностью к активированному протеину **С**, как следствие мутации в V факторе свертывания крови.

В 1993 г. при исследовании плазмы больных с семейной тромбофилией Dahlback В. установил, что антикоагулянтный эффект от активации протеина С in vitro был ниже, чем в контрольной группе. Этот феномен был назван резистентностью к активированному протеину С [105]. Дальнейшие исследования показали, что резистентность к протеину С может быть связана с мутацией в гене, детерминирующем фактор V свёртывания крови, когда происходит замена аргинина в 506 позиции на глутамин. Данная мутация (FVR506Q) получила название Лейденовской мутации [90]. Наличие АРС-резистентности может способствовать развитию тромбозов различной локализации, в том числе, в плаценте при беременности, однако, наиболее часто у таких пациентов отмечается тромбоз глубоких вен. Вместе с тем, присутствие АРС-резистентности некоторыми авторами считается более лёгкой патологией, по сравнению с другими дефектами антитромбинового звена гемостаза. Даже гомозиготное состояние данной генетической мутации клинически проявляется менее тяжёлыми тромбозами, чем гомозиготная недостаточность протеина С. [41, 210]. Castaman G. et al. (1997) также описывают псевдогомозиготное состояние АРС-резистентности, при котором показатели её в плазме соответствуют показателям, характерным для гомозиготного состояния, что не подтверждается при генетическом анализе [94]. Клинические проявления АРС-резистентности наблюдаются в более зрелом возрасте (первый эпизод тромбоза может наблюдаться в возрасте старше 40 лет), по сравнению с другими врождёнными аномалиями, обычно обусловливающими развитие тромбоэмболических осложнений уже в молодом возрасте. Установлено, что данная патология встречается в общей популяции в 4-6 раз чаще других генетических дефектов, и присутствие клинических «классических» факторов риска на её фоне существенно увеличивает риск развития тромботических осложнений [79,146, 189].

Высокая частота генетической патологии (Лейденовской мутации) как причины АРС-резистентности обнаруживается у больных с развившимися церебральными тромбозами, а также у беременных с тяжелым течением гестоза, задержкой роста плода, преждевременной отслойкой плаценты [89, 90, 154].

1.1.2. Тромбофилии, вызванные мутацией G20210A в гене протромбина.

Poort et al. (1996) описал новую мутацию в гене протромбина его 3’- концевой, не кодирующей части, которая приводит к замене G на А в положении 20210 (G20210A). Данная мутация не приводит к изменению структуры полипептидной цепи протромбина и поэтому не изменяет его свойств, но способствует стабильности мРНК, нарушает утилизацию протромбина, приводит к его накоплению и тем самым, как предполагают, увеличивает уровень протромбина в плазме, приводящего к гиперкоагуляции [73, 176, 185, 205].

1.1.З.Тромбофилии, вызванные мутацией в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНЕИ).

В результате замены С—>Т в положении 677, фермент метилентететрагидрофолатредуктаза становится термолабильным, что ведет к повышению уровня гомоцистеина в крови. Гомоцистеин воздействует на эндотелий сосудистой стенки, повреждая его. По данным различных авторов, мутация в гене MTHFR встречается у 5% - 20% больных с венозными тромбозами. Однако, при приеме корригирующей терапии (витамины В6, В12 и фолиевой кислоты) уровень гомоцистеина восстанавливается, как при врожденной, так и при приобретенной патологии, вызванной недостаточным потреблением витаминов (21, 35,48,69).

**1.2. Антифосфолипидный синдром (АФС).**

Работами ведущих ученых в области установления причин разнообразной акушерской патологии [56] доказана значимость гиперкоагуляционных изменений, развивающихся в маточно-плацентарном кровотоке. Среди множества причин возникновения осложнений во время беременности важное место занимает антифосфолипидный синдром [26].

Антифосфолипидный синдром является причиной невынашивания беременности, развития гестоза разной степени тяжести, которые могут осложниться церебральным инсультом с тромбозом мозговых и ретинальных сосудов, возможны тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз сосудов плаценты, тромбоэмболия легочной артерии с легочной гипертензией.

Многие исследователи полагают, что в основе акушерских потерь лежит гипоксия плода на фоне множественных инфарктов в плаценте и нарушение имплантации эмбриона. Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные соединения, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипид-связывающих белков [49,87,145,160,170,175].

Существенно, что реализация многочисленных реакций, завершающихся образованием кровяных сгустков, протекает у беременных в плаценте, что приводит к внутриутробной гибели плода и прерыванию беременности.

Основным патогенетическим путем развития антифосфолипидного синдрома является подавление активности антикоагулянтных компонентов системы гемостаза, таких как |)2-глш<опротеина-1, аннексина V, протеинов С и 8, антитромбина-Ш. Блокировка р2-гликопротеина-1 и антитромбина- Ш происходит в результате непосредственного связывания с

соответствующими антителами. Учитывая превалирующую роль этих компонентов в реакциях тромбообразования, можно с уверенностью предположить, что данный механизм является одним из основных в формировании гиперкоагуляционных нарушений в плаценте.

Воздействие же на аннексин V выражается в блокировке его экспрессии на эндотелиальной выстилке сосудов и поверхности трофобласта в присутствии антител к фосфолипидам. По некоторым данным, моноклональные антитела к кардиолипину в присутствии последнего и бета2-гликопротеина-1, способны связываться с протеином S, что подтверждается снижением его концентрации [171]. Неоднозначным признано состояние протеина С, поскольку было установлено не только нарушение его активации, но также и резистентность к действию его активированной формы [158].

Считается, что локальное подавление фибринолиза происходит в результате увеличения ингибитора плазминогена PAI-1 и угнетения процесса лизиса фибрина путем снижения активности ф. ХПа. Под действием антител к фосфолипидам на эндотелиальной поверхности усиливается прокоагулянтная активность благодаря экспрессии тканевого фактора, молекул адгезии и повышение синтеза фактора Виллебранда [44, 45, 72, 174].

Для АФС характерны усиление синтеза тромбоксана клетками, участвующими в регуляции гемостаза, повышение агрегационной активности тромбоцитов; при этом следует помнить, что ингибиторная функция бета2- гликопротеина1 снижена, а это способствует усилению реакции на АДФ тромбоцитов и их протромбиназную активность [163, 162, 196,197].

Помимо этого, существуют сведения о повышении плацентарного синтеза тромбоксана без компенсаторного увеличения синтеза простациклина и угнетения синтеза плацентарного бета- хориогонадотропина антителами к кардиолипину [172]. Таким образом, состояние антифосфолипидного синдрома, сфокусированное на плаценте приводят ее к существенным локальным изменениям, последствия которых приводят к развитию хронической гипоксии плода, задержке его роста, внутриутробной гибели плода и прерыванию беременности. Ясно, что коррекции должны подвергаться не только гиперкоагуляционные нарушения, но и продукция антифосфолипидных антител, хотя это представляет весьма сложную задачу.

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) являются антителами, которые могут быть обнаружены в сыворотке или плазме крови посредством фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов или твердофазными иммунными тестами [132]. Для тестов на свертывание крови in vitro необходимы отрицательно-заряженные фосфолипиды для организации факторов свертывания в активные формы [210]. Уменьшение фосфолипидной поверхности чувствительно для факторов свертывания, когда благодаря связыванию аФЛ происходит удлинение времени свертывания. Этот феномен получил название "волчаночный антикоагулянт” (ВА) [119,195].

Наличие аФЛ также связывают с различными аутоиммунными заболеваниями. Наибольшее присутствие таких антител установлено при системной красной волчанке (СКВ) [111, 149]. Интерес к аФЛ сильно возрос при обнаружении связи аФЛ с плацентарной недостаточностью (вызванной инфарктами плаценты), смертью плода и тромбоцитопенией [159, 132, 140, 150, 147, 170].

В 1990 году было установлено, что действительным антигеном к антителам в ELISA-системе был не кардиолихшн, а его комбинация с плазменным белком ¡32 -гликопротеином-1 [122]. Известно уже четыре различных кофакторов для связывания аФЛ с фосфолипидами. Несомненно, что в скором времени будут установлены и новые кофакторы [203].

В ряде лабораторий показано, что выделенный аФЛ связывается с эндотелиальными клетками [98, 134]. Поэтому большое количество потенциальных патологических механизмов развития тромбоза основывается на нарушении функционирования эндотелиальных клеток [110, 93].

Большую роль в свертывании крови играет и тканевой фактор. Синтез и выброс в кровоток тканевого фактора эндотелием стимулируют некоторые вещества, например Интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор тканевого некроза (ФТН) и эндотоксины (Эн). Тканевый фактор представляет собой физиологический "пускатель" коагуляционного каскада in vivo [161,200].

В начале 80-х годов был также описан важный механизм антитромботического влияния, зависящий от фосфолипидов [115, 100]. Тромбин, связанный с тромбомодулином не мог активировать агрегацию тромбоцитов или превращать фибриноген в фибрин, но он активировал протеин С. Активированный протеин С вместе со своим кофактором протеином S инактивировал факторы Villa и Va, благодаря чему блокировалось образование новых порций тромбина. Таким образом, в этой отрицательной обратной связи, регулирующейся тромбомодулином на эндотелиальной поверхности, тромбин сам уменьшает свою генерацию. Важность этого механизма доказывается связью дефицита протеина С или протеина S с возникновением тромбозов [85,103, 129, 151, 153].

Важную роль, по современным представлениям, в развитии АФС играет β2-гликопротеин-1, который является плазменным белком, синтезируемым в печени. В пробирочных методах было найдено, что β2 - гликопротеид- 1 угнетает внутренний путь свертывания крови [56, 73]. Более того, β2 -гликопротеид-1 связывается тромбоцитами и угнетает их агрегацию, индуцированную АДФ [196, 163]. Это наводит на мысль, что одной из функций β2 -гликопротеида-1 является связывание и нейтрализация отрицательно заряженного фосфолипида, благодаря чему и происходят нежелательные воздействия на свертываемость крови [197]. Вместе с тем, повышенный уровень β2-гликопротеида 1 в плазме не связывается с тромбоэмболическими осложнениями [98, 99, 121, 168, 107].

Фибринолиз играет большую роль в изменении просвета сосудистого русла. Разрушение фибрина осуществляется плазмином, который образуется из его предшественника плазминогена под влиянием тканевых активаторов (ЧРА) или урокиназы (иРА) [101]. Оба активатора синтезируются эндотелиальными клетками наравне с их ингибитором РА1- 1 (активатор ингибитора плазминогена-1). Установлено, что фибринолиз ослаблен у больных СКВ [99, 125, 77]. Повышенный уровень РАI-1 в базальном слое наиболее стабильно отмечался во всех публикациях. Но ни в одной из работ не было отмечено корреляции между изменениями фибринолитической активности и присутствия аФЛ. Таким образом, пока нет прямых указаний в публикациях на то, что существует прямое влияние аФЛ на фибринолитические ферменты или опосредованное влияние на синтез и связывание фибринолитических компонентов с культивируемыми эндотелиальными клетками.

Патологический механизм аФЛ не обязательно опосредуется через взаимодействие аФЛ и компоненты сосудистой стенки. Другие клетки, такие как тромбоциты и моноциты играют центральную роль в развитии тромбоза и, следовательно, тромботическая тенденция у пациентов с аФЛ может быть результатом взаимодействия аФЛ с тромбоцитами и моноцитами. Например, аФЛ может активировать моноциты к продукции иммунорегулирующих цитокинов, таких как интерлейкин-1 и опухолевый фактор некроза (ОФН), которые стимулируют эндотелиоциты. Одним из частых доказательств того, что аФЛ вмешивается в тромбоцитарную физиологию является часто наблюдаемая умеренная тромбоцитопения у пациентов с аФЛ [114,132, 130, 131].

Повышенное образование тромбоксана из эндогенной арахидоновой кислоты тромбоцитов в присутствии аФЛ было обнаружено у 22% тестированных сывороток на аФЛ [133]. Тромбоксан А2 является очень важным индуктором тромбоцитарной агрегации и повышение соотношения ТХА2 /простациклин может повышать тромбоцитарную чувствительность к агрегации. In vivo такое повышенное соотношение было установлено у СКВ-позитивных пациентов путем измерения стабильных продуктов деградации простациклина и тромбоксана в моче [148]. Изучение влияния аФЛ на тромбоцитарную функцию еще продолжается.

Первые публикации о возможном участии моноцитов в патогенезе аФЛ показали, что у 10% больных СКВ антитело-зависимая эндотелиальная цитотоксичность опосредуется моноцитами [173].

Schved et al. [194] показали, что иммуноглобулины G, выделенные от пациентов с СКВ увеличивали синтез ОФН моноцитами. Такое же воздействие IgG оказывали и на синтез тканевого фактора эндотелиальными клетками, демонстрируя одинаковое влияние аФЛ на метаболизм разных, типов клеток. Синергическое влияние тканевого фактора обоих типов клеток на возникновение тромботического осложнения представляется привлекательным объяснением и нуждается в дальнейших исследованиях.

Таким образом, за последние 10-15 лет сформировалось новое мнение на возникновение тромбо-васкулярных нарушений, без которых уже сложно воспринимать механизмы нарушений маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, которые также клинически выражаются в возникновении гестоза, синдрома задержки роста плода, преждевременной отслойки плаценты [56].

1.3. Гипергомоцистеинемия

Среди причин протромбогенных состояний стали рассматривать также участие естественного метаболита метионинового обмена — гомоцистеина [Гц]. Неблагоприятное воздействие гипергомоцистеинемии [ГГц] на эндотелий сосудов и эластические свойства сосудов, а также стимуляция тромбообразования может вызвать уже на ранних сроках беременности нарушения плацентации и расстройства плацентарного кровообращения, результатом чего может стать «привычное» невынашивание беременности, а в некоторых случаях - бесплодие [83].

В более поздние сроки гипергомоцистеинемия может явиться причиной хронической плацентарной недостаточности, продолжительной гипоксии плода, гипотрофии различных степеней тяжести и рождения детей с низкой массой. По данным Rajkovic и соавторов [178] повышенный уровень ГГц коррелировал с тяжестью гестоза, которая определялась по степени выраженности протеинурии.

В проспективных исследованиях Sorensen Т.К. и соавт. (198) отметили, что по мере увеличения срока беременности и содержания Гц в плазме крови матерей уже во втором триместре отмечен повышенный риск развития тяжелых форм гестоза [198]. Длительное присутствие в крови высоких концентраций Гц может явиться одной из причин ангиопатии второй половины беременности, которая лежит в основе гестоза. Участие ГГц в патогенезе гестоза опосредовано через гиперфункцию тромбоцитов, дисбаланс факторов гемокоагуляции [198] и развитие дисфункции эндотелиальных клеток [84, 177].

Гомоцистеин, как и большинство аминокислот (за исключением тиреонина и гистидина), беспрепятственно проникают через плацентарный барьер в кровяное русло плода, нередко оказывая фетотоксическое и тератогенное действие. Доказано, что ГТЦ является одной из причин таких тяжелейших врожденных патологий плода, как врожденные пороки сердца [188], анэнцефалия, незаращение спинномозгового канала (Spina bifida) и др. [141, 179, 199, 117].

**1.3.1. Метаболизм гомоцистеина.**

Гц - это не входящая в состав белка серосодержащая аминокислота, чей метаболизм протекает по двум метаболическим путям: реметилирование и транссульфурирование [19, 49]. При реметилировании гемоцистеин получает метальную группу и образует метионин. В одном, de novo, пути 5, 10- метилен-тетрагидрофолат образуется из тетрагидрофолата и серина, редуцируется до 5- метилтетрагидрофолата в физиологически необратимой реакции, катализируемой метилтетрагидрофолат-редуктазой (МТГФР). На следующем этапе метальная группа от 5-метилтетрагидрофолата переносится на Гц в реакции, которая катализируется В12- зависимой метилтрансферазой (см. рис.1).

Альтернативный путь метилирования Гц осуществляется через перенос метальной группы от бетаина и катализируется В 12-независимой метилтрансферазой (бетаин - гомоцистеин-метилтрансфераза - [БГМТ]).

(19,49).

МЕТИОНИН АТФ S-Аденозилметионин снз



S-Дденозилгомоцистсин

ГОМОЦИСТЕИН

Ци статно н-(3- синтаза

ЦПСТАТИОНИЫ

ЦИСТЕИН

5 - мети лтетр аги д р о ф о л ат !

5^0-MIHFR

Рис.1.Схема трансформации гомоцистеина (В.С.Ефимов, А.К.Цакалоф, 1999г.)

Реакция с 5- метилтетрагидрофолатом имеет место во всех тканях, в то время как реакция с бетаином, в основном, осуществляется в печени и зависит от содержания в рационе холина (23, 24, 49). Наиболее вероятно, что вследствие ограниченной тканевой доступности БГМТ не способна осуществить значительную переработку гомоцистеина (ГЦ), и как результат этого, при врожденных или приобретенных повреждениях, затрагивающих В12 и фолат-зависимые пути реметилирования, альтернативный путь превращения Гц в метионин невозможен и результатом является ГГц. С другой стороны, назначение бетаина пациентам улучшает их клиническое состояние. Значительная часть метионина затем активируется АТФ и метионин-аденозилтрансферазой и образует S-аденозилметионин (SAM), который является универсальным донором метальной группы для целого ряда акцепторов (норадреналин, гуанидинацетат, глицин, нуклеиновые кислоты, гормоны и др.). Побочным продуктом этих реакций метилирования является SAM-S- аденозилмоноцистеин, впоследствии гидролизирующийся SAM- гидролазой. За счет этого идет регенерация Гц, и он становится способным начать новый цикл передачи метальной группы (19,49).

В процессе транссульфурирования Гц конденсируется с серином для образования цистатиона в необратимой реакции, катализируемой пиридоксаль-5-фосфатосодержащим ферментом цистатионин-β-синтетазой (ЦБС). Цистатионин гидролизуется вторым пиридоксаль-5-фосфат содержащим ферментом- у-цистатионазой с образованием цистеина и - кетобутирата. Избыток цистеина окисляется в таурин и неорганические сульфаты или экскретируется с мочой (23,24,49).

Таким образом, в дополнение к синтезу цистеина, процесс транссульфурирования эффективно катаболизирует избыток, который не востребован для переноса метальной группы и дает сульфат для синтеза гепарина, гепарансульфата и хондроитинсульфата.

Гц не является нормальной составляющей рациона; единственным его источником является метионин. В печени приблизительно половина метионина, вступающего в метиониновый цикл, подвергаетсяреметилированию, в то время как другая половина вступает в необратимый процесс синтеза цистеина в ходе реакции транссульфурирования (23,24).

За счет реакции реметилирования и транссульфурирования поддерживаются низкие внутриклеточные концентрации Гц, являющегося потенциально цитотоксической серосодержащей аминокислотой. Нарушения этих реакций приводит к выходу и накоплению Гц в крови, а также в межтканевых жидкостях, а поскольку он плохо элиминируется даже здоровыми почками, это создает серьезную опасность для повышения его циркулирующих концентраций и возникновения тромботических осложнений (см. рис.2)

Пищевые белки

Цистатионин

у - цистатионаэа ( цистатионин--у- лиаэа,

Вв -кофактор ) Цистеин

атионин

Сери м

1СТ<

**X**

МТГФР - Метилентетрагидрофолатредуктаза

вАГ - З-Адвнозилгомоцистеин

МАТ - Метионинаденозилтрансфераэа

во

а-кетобути рат

Р

Рис. 2. Нарушения обмена гомоцистеина. Знаком Х обозначены генетические дефекты, связанные с развитием нарушений обмена гомоцистеина.

Наиболее сложными для медикаментозной коррекции, но очень распространенными причинами ГГЦ являются врожденные дефекты ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Мутации лишают ферменты полноценности их участия в трансметилирующих и транссульфурующих путях обезвреживания ГЦ. К настоящему времени обнаружено 17 вероятных точечных мутаций гена цистатионин-В- синтетаза (ЦБС), наиболее частыми из которых являются: 0919 — >А; Т833 —>С; С341 —>Т. Такие мутации могут приводить к синтезу фермента со сниженным сродством к пиридоксальфосфату, серину и гомоцистеину, либо фермента, который более термолабильный, чем "дикая форма" энзима (48,49).

При гомозиготных нарушениях метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) более частый и в 3 раза более сильный фактор риска повреждения кровеносных сосудов, чем гомозиготный дефект цистатион- бета-синтетазы (ЦБС). К настоящему времени выявлено 9 различных мутаций данного гена. Наиболее изучена мутация С677 ->Т, которая приводит к замене аланинового остатка на валиновый в молекуле белка МТГФР, что делает мутационный белок чувствительным к температуре и понижает его удельную активность (21, 48) .

Необходимо заметить, что фенотипическая экспрессия рассмотренных выше наследственных дефектов во многом определяется взаимодействием с витаминами группы В и фолатами.

Более экзотическая - ятрогенная причина увеличения в крови Гц состоит в блокировке передачи метальных групп на Гц вследствие снижения сывороточного фолата и витаминов группы В. Это происходит, главным образом, за счет действия ряда лекарственных препаратов [23]. Эти вещества, в большинстве случаев угнетают индукцию микросомальных печеночных ферментов системы Р450, разрушают, и замедляют превращение Гц в метионин. К таким препаратам относятся антиконвульсанты, некоторые антибиотики (например, циклоспорин), метотрексат и другие.

**1.3.2. Патогенез развития тромбозов при ГГц.**

При ГГц наблюдается активация всех компонентов гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев (24).

1. Сосудистый компонент тромбофилии:

В условиях нормальных и умеренных уровней Гц эндотелиальные клетки модулируют его неблагоприятные эффекты путем превращения в SNO гомоцистеин с помощью эндотелий - продуцируемого релаксирующего фактора (Endothelium Derived Relaxing Factor(EDRF), являющегося по последним данным оксидом азота или близким к нему S- нитрозотиолом. При ГГц эндотелий не способен продолжительно поддерживать адекватную продукцию EDRF, что приводит к недостаточности его синтеза. Эта недостаточность лежит в основе оксидативного стресса - активации нуклеарного фактора каппа-В (NFK-B) - провоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-зависимых генов.

Неферментативные окислительно-восстановительные реакции, лежащие в основе развития оксидативного стресса при ГГц облегчают образование гомоцистина, смешанных дисульфидов Гц и Гц-тиолактона. В процессе окисления сульфгидрильных групп образуются перекисные ионы (Ог-) и Н2О2, которые инициирует перекисное окисление липидов. Оно, в свою очередь, уменьшает гидрофобность липидов, приводит к образованию ковалентных сшивок между молекулами липидов и белков, вызывает повреждение липидных и белковых компонентов мембран, а также мембраносвязанных ферментов.

Увеличение в крови Гц приводит к снижению продукции сульфатированных глюкозам иногликанов, активирующих плазменную липопротеидлипазу, вследствие чего в мембранах повышается содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), что

снижает эластичность внутрисосудистой выстилки.

П. Повышение адгезии и агрегации тромбоцитов:

Гомоцистеин вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит к повышению адгезии и агрегации тромбоцитов вследствие увеличения высвобождения тромбоксана А2 в тромбоцитах, подавления синтеза простациклииа в эндотелиоцитах, увеличения на эндотелии vWF, также повышения чувствительности тромбоцитов к

АДФ и тромбину.

Ш. Повышение коагуляционных свойств крови:

1. Помимо тромбоцитов и эндотелиоцитов, Гц в равной степени изменяет функции других клеток организма. В условиях повреждения тучных клеток за счет уменьшения выработки гепарина снижается активность АТ-Ш, что способствует гиперкоагуляции. При выраженной ГГц определяется повышенная активность фактора ХП.
2. Гц усиливает выработку тканевого фактора макрофагами путем повышения скорости синтеза его мРНК, а также путем угнетения тканевого активатора ингибитора плазминогена (1РА1).
3. Гц в больших концентрациях угнетает синтез тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты протеин С и протеин Б. Те, в свою очередь, не снижают активности факторов V и VIII.

Следовательно, Гц в повышенных концентрациях оказывает склерозирующее и тромбообразующее воздействие на сосуды.

Приведенные литературные сведения в очередной раз заставляют обратить внимание на акушерскую патологию, связанную в своем генезе с нарушениями коагуляционно-сосудистого состояния маточноплацентарного кровотока у беременных женщин на всех этапах гестации. Вместе с тем, приведенные данные литературы сложны и нередко противоречивы, что побуждает к дальнейшим исследованиям в поисках более точного объяснения акушерской патологии.

1.4. Диагностика СЗРП.

Диагностика СЗРП традиционно начинается с акушерских методов обследования, определяющих размеры матки по высоте стояния ее дна над лоном и окружности живота на уровне пупка. Однако, методами наружного акушерского обследования можно установить диагноз СЗРП не более, чем в 1/4 случаев. Исключительно важным в диагностике является правильное определение гестационного возраста плода, но «золотым стандартом» выявления СЗРП является ультразвуковая фетометрия (27; 40). Во втором - третьем триместрах при УЗИ измеряют бипариетальный размер головки, величину трубчатых костей, живота плода и их соотношения. При дефиците питания уменьшается, в первую очередь, окружность живота плода, так как уменьшаются размеры печени, испытывающей дефицит гликогена. Для определения выраженности асимметричной формы СЗРП вычисляют отношение окружности головы и бедра к окружности или среднему диаметру живота (16, 60).

Поскольку показатели массы и роста нормального плода могут различаться в зависимости от региона, в каждом регионе разрабатываются собственные нормативы фетометрии, учитывая антропометрические особенности населения (64, 71).

На основании результатов фетометрии можно определить степень задержки роста плода, которая, как правило, коррелирует со степенью тяжести ПН и неблагоприятными исходами: I степень - отставание на 2 недели, II степень — отставание на 3-4 недели и III степень - отставание более, чем на 4 недели.

В диагностике СЗРП большое значение имеют динамическая оценка функционального состояния плода с использованием кардиотокографии, оценка биофизического профиля плода, плацентометрия, допплерометрия плодового и маточно-плацентарного кровотока (5).

В качестве косвенного признака СЗРП (как проявление хронической плацентарной недостаточности) может рассматриваться объем околоплодных вод, однако, у 8-10% плодов с СЗРП количество вод нормальное, а при многоводии в 40% случаев имеет место СЗРП (46; 60).

Наряду с возможностями диагностики СЗРП, большой интерес у клиницистов может вызвать возможность прогнозирования данного акушерского осложнения и его профилактика. Для прогнозирования возможности развития СЗРП необходимо выявление ранних признаков акушерских осложнений, каковыми могли бы быть данные лабораторных, инструментальных или других вспомогательных методов исследования. Анализируя полученные данные, врач мог бы прогнозировать возможность развития осложнений и своевременно предпринять меры профилактики.

В правильности прогнозирования вероятности развития СЗРП, как и любого другого события, в современных условиях нам могут помочь Нейронные сети - мощная вычислительная модель, имитирующая работу человеческого мозга. В последнее время в Internet появилось большое количество сообщений об успешном применении искусственных нейросетей в медицине. Другое название нейронных сетей - искусственный интеллект. В медицине нейронные сети использовали для прогнозирования вероятности развития инфаркта миокарда (Бакст В., 1990), прогноза лечения рака яичников (Каппен Г., 1995). В Австралии Джорж Христос использовал теорию нейронных сетей для построения первой гипотезы о причинах загадочного синдрома внезапной смерти новорожденных. В России в 90-х годах XX века с помощью нейронных сетей были созданы программы для выбора оптимального метода лечения базальноклеточного рака кожи, диагностики меланомы (Горбань А.Н.), анализа заболеваний органов слуха, прогнозирования венозных тромбо-эмболических осложнений в гинекологии (50). Типичная нейронная сеть состоит из нескольких «слоев», причем каждый «нейрон слоя» связан с «нейронами следующего слоя». Первый слой нейронов называется входом, последний - выходом, а остальные — скрытыми. На вход подают данные, которые хотят анализировать, а на выходе получаем диагноз, закодированный целым числом. Необходимо подчеркнуть, что использование нейронных сетей дает возможность прогнозировать любое событие с вероятностью более 80%, что является высоким уровнем точности прогноза (70). В доступной нам литературе мы не нашли данных о прогнозировании вероятности развития СЗРП, поэтому решили предпринять попытку прогнозирования данного акушерского осложнения.

1.5. Современные методы лечения СЗРП.

Лечение СЗРП наиболее эффективно, если выяснены его причины и устранена другая акушерская патология. Однако, причины СЗРП не всегда могут быть установлены или установлены, но не могут быть ликвидированы и наиболее распространенным в таких случаях является назначение патогенетической терапии. То есть, фактически лечение должно быть направлено на улучшение работы комплекса мать-плацента-плод, воздействие на маточно-плацентарный кровоток и метаболические процессы.

При гипертонусе миометрия для его релаксации используют физические методы (электрорелаксация матки, электрофорез магния, магнитотерапия) (52), а также бета-адрено-миметики в сочетании с антагонистами ионов кальция.

Для коррекции гиперкоагуляции назначают антикоагулянты и дезагреганты. В качестве антикоагулянтов в последнее время предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам: Фраксипарину, Клексану, др. (32).

Для улучшения реологических свойств крови применяют декстраны (реополиглюкин, реомакродекс), в качестве дезагрегантов используют пентоксифилин, курантил, трентал) (32).

К средствам, улучшающим метаболизм в плаценте и газообмен, относятся оксигенотерапия, гипербарическая оксигенация, витаминотерапия, препараты железа (17, 20, 47, 56).

Вместе с тем, при анализе ВОЗ влияния изменения питания на развитие СЗРП (белковые продукты, витамины, минералы, препараты железа, цинка и рыбьего жира) показано, что оно не способствует снижению риска развития СЗРП при условии нормального питания беременной (95).

Широкое применение в последние годы получил препарат актовегин

* многокомпонентный препарат, представляющий собой гемодериват из крови телят с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот, содержащий как неорганические электролиты, так и различные органические вещества. Активная фракция актовегина оказывает инсулиноподобное действие на изолированные клетки, повышает биосинтез липидов, стимулирует активность пируватдегидрогеназы. Активная фракция актовегина повышает внутриклеточный транспорт глюкозы в 5 раз. Актовегин способствует нормализации белоксинтезирующей функции плаценты. При СЗРП применение актовегина позволяет сократить степень задержки роста плода на 52% (1).

В исследованиях последних лет показана эффективность применения при плацентарной недостаточности инстенона, оказывающего ноотропное и сосудопротективное действие (20). Эффект инстенона основан на взаимном потенцировании действия составляющих его компонентов: этофиллина, этамивана и гексобендина. Этофиллин снижает общее периферическое сопротивление сосудов, при этом активируя метаболизм гладкой мускулатуры. Этамиван дает ноотропный эффект, повышая адаптационные способности тканей. Гексобендин избирательно стимулирует обмен веществ в результате повышения утилизации глюкозы и кислорода вследствие активации анаэробного гликолиза в условиях гипоксии. Кроме того, инстенон снижает сократительную активность миометрия, что также положительно влияет на плацентарный кровоток.

Одним из перспективных новых препаратов является карнитина хлорид. По биогенной природе он близок к карнозину, участвующему в биохимических процессах мышечной ткани. Карнитин играет важную роль в раннем развитии человека. Это связано с функцией энергетического обеспечения клеток и антиоксидантными свойствами. Анаболические процессы в плаценте также протекают с участием карнитина. Показано, что карнитин поступает к плоду из кровотока матери через плаценту активным транспортом при участии ионов натрия, при этом концентрация карнитина в крови плода выше, чем в крови матери (76). Кроме того, карнитин сходен с ацетилхолином, поэтому обладает некоторыми свойствами холиномиметиков (76; 78; 92). Карнитин рассматривают как витамин роста, витаминоподобный кофактор метаболических процессов и применяют при гипотрофии, задержке роста, нарушениях мозгового кровообращения и другой патологии (78). При длительном применении препарата не отмечено тератогенности и токсичности.

В акушерской практике нашла свое применение и озонотерапия. Озон обладает многими положительными свойствами, в том числе он увеличивает активность транспортных помп ионов калия и натрия, что способствует улучшению реологических свойств крови, снижению способности эритроцитов к агрегации и адгезии. При инфузии растворенного озона содержание кислорода в крови возрастает на 13%, что может быть использовано при различных гипоксических состояниях (40, 54). Кроме того, озон может оказать действие на причины развития патологии плаценты - на вирусы и бактерии.

Таким образом, лечение СЗРП представляет собой сложную задачу и эффективность применяемых в настоящее время препаратов оставляет желать лучшего. Безусловно, недостаточный эффект от проводимого лечения обусловлен поздним его началом, когда уже плацентарная недостаточность фактически сформирована. Применяемые методы лечения могут оказать более выраженный эффект, если диагностика плацентарной недостаточности и СЗРП будет проводиться на начальных этапах ее развития. Важную роль в диагностике СЗРП может сыграть его прогнозирование с использованием биохимических маркеров, которое можно было бы проводить в начале беременности, а далее проводить профилактическое лечение, направленное на предупреждение СЗРП и другой акушерской патологии.